Lane Medical Library

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Gießen.
Direktor: Prof. Dr. A. W. Fischer.

1936

Untersuchungen über die Wirkung des Icoral bei chirurgischen Eingriffen

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen

vorgelegt von

Alfred Paffenhöfer

aus Calsbach (Bez. Köln)

1936

Dissertationsdruckerei und Verlag Konrad Triltsch, Würzburg

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Gießen.

Referent:
Professor Dr. Bernhard.

Die Bekämpfung des Kreislaufkollapses gehört wohl zu den dankbarsten und den am meisten zufriedenstellenden Aufgaben im therapeutischen Betätigungsfeld des Arztes. Lange war man sich nicht über die Entstehung der Kreislaufinsuffizienz, die bei Infektionskrankheiten, bei Vergiftungen, im chirurgischen Schock und aus nervösen Ursachen auftrat, im klaren. Zunächst stellte man immer das Versagen des Herzens in den Vordergrund; erst Eppinger machte in den letzten Jahren das Versagen des peripheren Gefäßsystems in der Hauptsache für den Kollaps verantwortlich; er erkannte, daß das Gebiet des Nervus Splanchnicus den wichtigsten Regulator des Blutdrucks darstellt. Durch die Erschlaffung der Gefäße tritt eine Erweiterung des Gefäßquerschnitts ein, womit nach den physikalischen Gesetzen eine Blutstromverlangsamung einhergeht und demzufolge dem Herzen nicht die genügende Blutmenge zugeleitet wird, die es zur Ernährung der lebenswichtigen Organe auspumpen muß. Auf Grund dieser Erkenntnis war es selbstverständlich, daß die pharmazeutische Industrie für die Behandlung der Kreislaufschwäche bzw. des Kollapses Medikamente schaffen mußte, die den peripheren Gefäßtonus erhöhen.

Wie kann nun eine Tonussteigerung im peripheren Gefäßsystem erzielt werden? 1. Zentral durch Erregung des Vasomotorenzentrums. 2. Peripher durch Verengerung der Strombahn infolge Wirkung auf die peripherischen Ganglien oder durch eine direkte Einwirkung auf die Gefäßmuskulatur.

Da im Kollaps aber eine Verengerung der Hirngefäße eintritt, kommt es natürlich zu einer Störung in der Blutversorgung des Atemzentrums, wodurch erklärt wird, daß mit einer Gefäßschwäche ein Nachlassen der Atmung einhergeht. Infolgedessen hat neben der therapeutischen Unterstützung des Kreislaufes eine Anregung des Atemzentrums zu erfolgen, die in der großen Zahl der Medikamente, die uns zur Bekämpfung des Kollapses zur Verfügung gestellt wurden, angestrebt wird.

Im folgenden will ich nun die bisher angewandten Atmungs- und Kreislaufanaleptica anführen und über deren klinische Wirkung sowie deren Vor- und Nachteile berichten.

Zunächst möchte ich auf das uns am längsten bekannte, kreislauftonisierende Medikament, den Kampfer, der durch Wasserdestillation aus dem Holz des Kampferbaumes und neuerdings

synthetisch aus Terpentin gewonnen wird, zu sprechen kommen. Seit altersher wird der Kampfer als Stimulans bei Herz- und Kreislaufschwäche wie sie bei Infektionskrankheiten, Vergiftungen, bei und nach Operationen vorkommt, gebraucht. Seine Wirkung besteht in einer Erregung und Lähmung des Zentralnervensystems. Therapeutisch wollen wir nur eine Erregung erzielen, die sich bei kleinen Dosen auf Atem- und Vasomotorenzentrum auswirkt. Die Atmung zeigt eine Vertiefung und Beschleunigung; das Minutenvolumen wird vergrößert. Durch Reizung des Vasomotorenzentrums erfährt der Blutdruck durch Gefäßkontraktion eine Erhöhung. Außerdem hat man festgestellt, daß der Kampfer auf das geschädigte Herz — aber nicht auf das gesunde — durch Erweiterung der Coronargefäße, womit eine bessere Durchblutung des Herzmuskels verbunden ist, und durch Erregung der Reizbildungsapparate belebend wirkt.

Bei mäßiger Überdosierung mit Kampfer besteht Schwindel und Unruhe. Die Vergiftung ist durch das Auftreten von epileptiformen Krämpfen gekennzeichnet, auf die Bewußtlosigkeit und Lähmung folgen.

Wie oben angeführt, haben wir im Kampfer ein starkes Erregungsmittel der Atmung und des Kreislaufs; jedoch ist seine praktische Verwendbarkeit eingeschränkt, da er im Kollaps wegen der öligen Beschaffenheit nicht oder in nicht wirksamer Menge von der schlecht durchbluteten Haut und Muskulatur resorbiert wird. Hervorzuheben ist noch seine Verwendung bei Herzschwäche, besonders bei Infektionen, wo Digitalis nicht wirksam ist.

Die Verabreichung kann subcutan und intramuskulär erfolgen; wegen der Gefahr der Fettembolie ist eine intravenöse Applikation unmöglich.

Nachdem man diesen Nachteil der langsamen Resorption erkannt hatte, stellte man synthetisch Kreislaufmittel her, die kampferähnlich wirkten, wasserlöslich waren und infolgedessen schneller in den Blutstrom gelangten. Letzteres ist besonders bei akut eintretender Kreislaufschwäche von maßgebender Bedeutung. Unter diesen Ersatzmitteln wären Hexeton, Coramin und Cardiazol zu nennen.

Das zuerst dargestellte Kampferersatzmittel war das seit dem Jahre 1920 zur Anwendung gelangte Hexeton, das ein Isomeres des Kampfers darstellt und in einer Lösung von Natriumsalicylat zum Teil löslich ist. Es ist sowohl subcutan, intramuskulär als auch intravenös injicierbar. Infolge der Wasserlöslichkeit wird es rasch resorbiert; die Wirkung zeigt sich nach 3—5 Minuten, — bei intravenöser Anwendung sofort — in Erregung von Atem- und

Gefäßzentrum. Die Atmung wird vertieft; der Blutdruck weist eine mäßige Steigerung auf; die Einwirkung auf das Herz soll bei Hexeton die gleiche wie bei Kampfer sein.

Das jetzt zu besprechende Analepticum Coramin ist, gleich dem Cardiazol, chemisch nicht mit dem Kampfer und Hexeton verwandt, obwohl es klinisch fast dieselbe Wirkung entfaltet: Der Blutdruck steigt an, die Frequenz der Atemzüge nimmt zu. Durch Versuche, die man nach Halsmarkdurchtrennung angestellt hat, wurde bewiesen, daß auf Herz und Gefäße auch eine periphere Wirkung ausgeübt wird, die an der Entstehung der Blutdruckerhöhung beteiligt ist. Es kann subcutan, intramuskulär und intravenös gespritzt werden.

Das Cardiazol ist ebenfalls gut wasserlöslich; infolgedessen erfolgt die Resorption rasch. Bei intravenöser Injektion ist die Wirkung augenblicklich, bei subcutaner und intramuskulärer Zufuhr nach 2—5 Minuten in Erregung des Atem- und Vasomotorenzentrums zu beobachten. Sowohl die Frequenz wie die Tiefe der Atmung wird vergrößert. Bei Schädigung des Atemzentrums, wie sie in der Narkose und in komatösen Zuständen vorkommt, wird die Weckwirkung des Cardiazols besonders deutlich. Durch eine ausgesprochene Reizung des Vasomotorenzentrums tritt eine Verengerung der Gefäße des Splanchnicusgebietes ein, wodurch Blutdruck und Puls gebessert werden. Das Herz wird erregt, indem Frequenz und Schlagvolumen zunehmen.

Die Gefäßverengerung und damit die Blutdrucksteigerung wird nur durch Erregung des Vasomotorenzentrums hervorgerufen, da bei Durchschneidung des Halsmarkes eine Tonussteigerung der Gefäße ausbleibt. Weiterhin wird der zentrale Angriffspunkt des Cardiazols hinsichtlich des Blutdrucks dadurch sichergestellt, daß bei einer Histaminvergiftung, die eine Gefäßerschlaffung herbeiführt, kaum eine Gefäßkontraktion durch Cardiazol zu erzielen ist. Die Wirkungsdauer ist wie beim Coramin nur kurz und beträgt durchschnittlich 15—30 Minuten; jedoch kann es wegen der geringen Giftigkeit nach Abklingen der Wirkung immer wieder erneut appliziert werden. Im Vergleich zum Kampfer ist bei diesen wasserlöslichen Kreislaufmitteln die Reizlosigkeit der Injektion hervorzuheben; Infiltrate und Nekrosen wurden nicht beobachtet.

Strychnin, ein starkes Erregungsmittel von Atem- und Vasomotorenzentrum, findet in Deutschland wegen der Gefahr der Kumulation (Krämpfe), die sich bei wiederholten Injektionen infolge langsamer Ausscheidung des Mittels zeigt, kaum Verwendung.

Von den übrigen zentralen Excitantien wären noch Coffein und Lobelin zu erwähnen; Coffein kommt in der Wirkung fast dem Strychnin gleich.

Lobelin reizt speziell das Atemzentrum, zugleich führt es zu einer Erregung des Vaguszentrums, die ihrerseits Senkung des Blutdrucks und Pulsverlangsamung bedingt. Sein Indikationsgebiet erstreckt sich also nur auf Atemlähmungen ohne Kreislaufstörungen.

Wie eingangs erwähnt, ist eine Tonussteigerung im peripheren Gefäßsystem nicht nur durch zentrale Erregung, sondern auch durch peripher angreifende gefäßverengende Mittel möglich. Diese ist vor allem im Gefäßkollaps, bei dem gewissermaßen eine Verblutung in die Bauchgefäße (Splanchnicusgebiet) vorliegt, angezeigt. Als erstes dieser peripheren Gefäßtonica war uns das von den Niebennieren produzierte Hormon Adrenalin bekannt, das sympathicusreizend wirkt und infolgedessen für eine Vasokonstriktion sorgt; der Blutdruck steigt beträchtlich an. Eine Ausnahme bilden die Coronargefäße, die eine Erweiterung erfahren und eine bessere Durchblutung des Herzens gewährleisten. Bei der sympathicotropen Wirkung versteht sich, daß durch Acceleransreizung die Herzkontraktionen stärker werden und die Pulsfrequenz zunimmt. Bei Überdosierung mit Adrenalin oder dem gleichwertig synthetisch hergestellten Suprarenin tritt anfänglich infolge des hohen Blutdrucks eine Erregung des Vaguszentrums ein, die vorübergehend zu Pulsverlangsamung Anlaß gibt. Bei der intensiven Gefäßkontraktion muß die Dosierung und die Anwendungsart eine vorsichtige sein, um dem Herzmuskel keinen zu hohen Widerstand entgegenzusetzen, der zur akuten Herzinsuffizienz führen kann. Von einer intravenösen Applikation wird man nur im akuten Kollaps Gebrauch machen, da man bei dieser Art von Injektion oft Rhythmusstörungen und Extrasystolen beobachtet hat. Bei der subcutanen und intramuskulären Darreichung wird durch die eigene Gefäßverengerung die Resorption des Adrenalins verzögert; der sonst durch den schnellen Abbau im Körper nur kurze Zeit anhaltende Einfluß wird dadurch in die Länge gezogen.

Ephedrin und das synthetisch gewonnene gleichwertige Ephetonin stehen chemisch dem Adrenalin nahe; sie greifen ebenfalls an den sympathischen Endapparaten an und führen zu einer Blutdruckerhöhung. Zwar ist der Effekt schwächer, doch ist die lange Wirkungsdauer als Vorteil gegenüber dem Adrenalin bzw. Suprarenin anzusehen. Ephedrin bzw. Ephetonin wird in all den Fällen am Platze sein, in denen eine Dauerwirkung erwünscht ist.

Dem erst seit kurzer Zeit angewandten Sympatol wird eine auf Herz und Gefäß günstige Wirkung nachgerühmt, die sich in Vermehrung des Schlagvolumens und mäßiger Blutdrucksteigerung kundtun soll.

Wenn wir uns zusammenfassend nochmals die Wirkung der

eben angeführten Mittel vergegenwärtigen, so lernten wir die Analeptica Strychnin, Coffein und die der Kampfergruppe Hexeton und Cardiazol als zentrale Erregungsmittel ohne einen direkten peripheren konstriktorischen Einfluß kennen. Eine Ausnahme bildet Coramin, das teilweise seinen Angriffspunkt an der Peripherie hat. Dem Adrenalin, Ephedrin bzw. Ephetonin und Sympatol ist nur eine periphere Beeinflussung des Gefäßapparates eigen. Diesen Kreislaufmitteln, die also nur zentral oder nur peripher angreifen, haftet außerdem der Nachteil der kurzen Wirkungsdauer an, der zwar durch wiederholte Verabreichung ausgeglichen werden kann.

Nachdem man die Erkenntnis gewonnen hatte, daß bei einer Kreislaufschwäche und besonders im Kollaps — wo zugleich eine Störung der Atemtätigkeit vorliegt — der Schwerpunkt nicht nur in einer Schädigung des Herzens und des Vasomotorenzentrums allein, sondern vor allem in einem direkten Nachlassen des Gefäßtonus zu finden ist, mußte man versuchen, Präparate herzustellen, die neben einer peripheren Gefäßkontraktion noch für eine zentrale Erregung des Atemzentrums sorgen. Diesen Feststellungen entsprechend wurde von der I. G. Farbenindustrie das kombinierte Kreislauf- und Atemzentrum-Analeptikum „Icoral" geschaffen.

Das Icoral — früher als Oxenin bezeichnet — setzt sich aus zwei synthetisch dargestellten Basen, dem Enin und Oxin, zusammen, die in einer wässrigen Chlorhydratlösung zu 5% enthalten sind. Das Enin, ein Derivat des Aminobenzols (m-Oxy-N-äthyl-diäthylaminoäthyl-aminobenzol) weist ähnlich dem Lobelin eine zentrale Anregung des Atemzentrums auf, während dem mit dem Ephedrin verwandten Oxin (m-Oxy-phenylpropanolamin=Oxy-nor-Ephedrin) eine periphere Wirkung auf Herz und Gefäßsystem zukommt.

Pharmakologisch wurde durch Eichholtz die Wirkung des Enins (Base A) auf das Atemzentrum durch Vertiefung und Beschleunigung der Atemzüge mit folglicher Zunahme des Atemvolumens bewiesen. Am Kaninchen betrug die Krampfdosis das 100-fache der geringst wirksamen Dosis. Die toxischen Symptome gaben sich in Form von tonisch-klonischen Krämpfen zu erkennen.

Der Einfluß des Oxins (Base B) auf Herz und Gefäßsystem äußert sich nach den Untersuchungen von Schaumann in einer langanhaltenden Kontraktion der Arteriolen und einer Steigerung der Kontraktilität der Herzmuskulatur; das Minutenvolumen wird vermehrt. Infolge einer Erweiterung der Coronargefäße erfährt das Herz eine bessere Blutversorgung. Die durch die Base B erzielte Blutdrucksteigerung übertrifft die durch Ephedrin hervorgerufene an Dauer und Intensität um das Vierfache. Die nach seinem Abklingen immer wieder erneut vorgenommene Applika-

tion läßt keine toxischen Nebenerscheinungen erkennen. Bei Überdosierung machen sich über die Blutdruckzügler Vaguspulse und Extrasystolen bemerkbar.

Zur klinischen Beurteilung stand mir das Oxenin im Komponenten-Mischungsverhältnis von 4 : 1 und 5 : 1 zur Verfügung und zwar enthielt die Ampulle in 1 ccm wässriger Chlorhydratlösung 40 mg Enin (Base A) und 10 mg Oxin (Base B) bzw. 50 mg Enin und 10 mg Oxin.

An Hand zahlreicher Fälle hatte ich Gelegenheit, das Oxenin in obiger Zusammensetzung bei Kreislaufschwäche und schweren Kollapszuständen verschiedenster Art anzuwenden und den Effekt auf Atmung und Kreislauf zu prüfen unter Berücksichtigung von Aussehen, Puls und Blutdruck des Kranken sowie des Beginns und der Dauer der Wirkung.

Im folgenden will ich nun eine ausführliche Darstellung der Krankheitsbilder bei Anwendung von Oxenin 4 : 1 und 5 : 1 bringen. Um ein objektives Bild über den Einfluß auf Atmung, Puls und Blutdruck zu gewinnen, habe ich für jeden Patienten eine graphische Kurve angelegt und darin genaue Aufzeichnungen über Atmung, Puls und Blutdruck vor und nach der Injektion gemacht.

Fall I.

Name des Pat.: H. L. Alter: 66 Jahre.
Operation: Laparatomie in Lumbalanästhesie.
Operationszeit: 21. 11. 1932; 9.00 Uhr morgens.

21. 11. 32

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	105/70	68	30

19.45 i. m. Inj. von 2 ccm Oxenin 4:1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
19.50	150/85	54	28
19.55	160/90	56	28
20.00	160/90	56	28
20.05	160/90	60	27
20.10	160/90	58	26

22. 11. 32

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	105/70	70	26

11.05 i. m. Inj. von 2 ccm Oxenin 5:1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
11.10	110/70	58	21
11.15	125/80	52	24
11.20	130/80	52	22
11.25	145/85	53	22
11.30	145/85	56	22

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
20.20	150/85	56	24
20.30	140/85	60	24
11.40	145/85	53	21
11.50	140/80	52	20
12.00	140/80	54	20
12.10	130/80	60	20
13.10	115/75	62	23

Die bei dem Patienten in Lumbalanästhesie ausgeführte Laparatomie ergab ein inoperabeles Magencarcinom.

Vor der Injektion von Oxenin betrug der Blutdruck 105/70 mm Hg. Der Puls war schwach, unregelmäßig und schlecht gefüllt; die Atmung stark beschleunigt und oberflächlich; die Lippen cyanotisch verfärbt.

5 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 war bereits eine beträchtliche Blutdrucksteigerung (von 105/70 — 150/85 mm Hg) feststellbar, die nach weiteren 5 Minuten mit 160/90 mm Hg ihr Maximum erreicht hatte. Die Pulsfrequenz sank bei guter Füllung und vollkommener Regelmäßigkeit des Pulses von 68 auf 54—58 pro Minute. Die Atmung wurde tiefer und ruhiger; die Frequenz nahm von 30 auf 28 und schließlich auf 24 ab. Die Cyanose verschwand allmählich. Die über 45 Minuten dauernde Beobachtung ließ keine unerwünschten Nebenerscheinungen wahrnehmen.

Die am nächsten Tage vorgenommene i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 5 : 1 führte zu einer langsamen Blutdruckerhöhung um 40 mm Hg nach 20 Minuten. Die Pulsstärke nahm unter bedenklichem Fallen der Frequenz von 70 auf 52 pro Minute zu. Die Zahl der Atemzüge wurde von 26 auf 20—22 verringert, die Atmung selbst vertieft. Die Wirkungsdauer erstreckte sich über 2 Stunden.

Fall II.

Name des Pat.: A. M. Alter: 51 Jahre.
Operation: Magenresektion nach Billroth I in Lumbalanästhesie.
Operationszeit: 26. 11. 1932; 9.00 Uhr.

26. 11. 32

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	120/80	60	22

12.45 i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1.

29. 11. 32

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	125/70	70	18

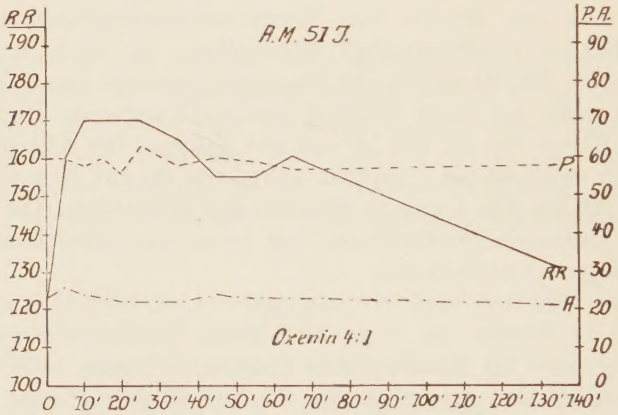
15.15 i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 5 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
12.50	160/85	60	26
12.55	170/85	58	24
13.00	170/90	60	23
13.05	170/90	56	22
13.10	170/90	63	22
13.20	165/90	58	22
13.30	155/85	60	24
13.40	155/85	59	23
13.50	160/85	57	23
15.10	130/80	58	21

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
15.20	130/70	62	19
15.25	130/70	64	19
15.30	140/80	57	20
15.35	130/70	59	20
15.40	130/70	61	20
15.50	135/75	54	19
16.00	130/70	60	19
16.10	130/75	58	20
17.10	125/70	65	20



Das etwa 1 Stunde nach beendeter Operation in Lumbalanästhesie injicierte Oxenin 4 : 1 in einer Menge von 2 ccm rief eine ausgesprochene Blutdruckerhöhung von 40—50 mm Hg hervor; die Wirkung setzte schon nach 2 Minuten ein. Das vorher blasse Aussehen machte bald einer besseren Gesichtsfarbe Platz. Der Puls wurde gespannter; die Pulszahl blieb bei der bereits vorhandenen Erniedrigung konstant. Außer einer mäßigen Frequenzsteigerung wies die Atmung keine Veränderung auf.

3 Tage später wurde von mir nochmals die Wirkung von 2 ccm Oxenin 5 : 1 geprüft. Der Blutdruck erfuhr nur einen Anstieg von 10—15 mm Hg. Die Pulsbeschaffenheit änderte sich kaum; trotzdem bereits eine Normalisierung in bezug auf Kreislauf und Atmung eingetreten war und man im Vergleich zu Oxenin 4 : 1, das am Tage der Operation gegeben worden war, keine weitere Pulssenkung erwartet hatte, sank die Pulszahl vorübergehend von 70 auf 54 pro Minute. Bei fast gleichbleibender Atemfrequenz wurden die Atemexkursionen ausgedehnter.

Fall III.

Name des Pat.: H. E. Alter: 56 Jahre.
Operation: Sectio alta in Lumbalanästhesie (Blasencarcinom).
Operationszeit: 8. 2. 1933; 12.00 Uhr.

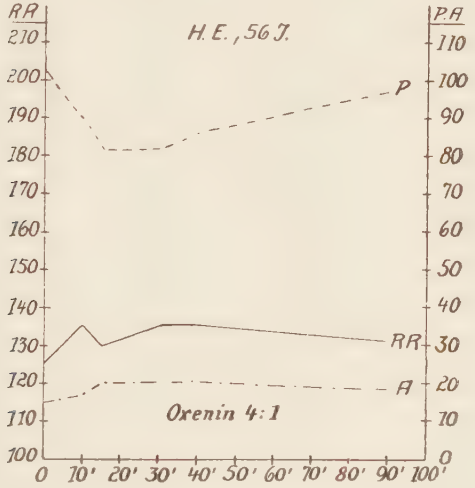
Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	125/80	103	15

16.45 subcutane Injektion von 1 ccm Oxenin 4 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
16.50	130/85	96	16
16.55	135/85	90	17
17.00	130/85	82	20
17.15	135/85	82	20
17.25	135/85	86	20
18.15	130/85	97	18



Obenstehende Tabelle und Kurve gestattet uns einen Einblick in die Wirkung des Oxenins bei subcutaner Darreichung. Der Effekt auf Blutdruck, Puls und Atmung macht sich schon nach 5 Minuten bemerkbar. Die nur 5—10 mm Hg betragende Blutdrucksteigerung bleibt über $1^1/_2$ Stunden bestehen. Die niedrigste Pulszahl und die regelmäßige Pulsfolge werden nach 15 Minuten erreicht; um dieselbe Zeit beginnen die tiefsten Atemexkursionen, die mit der Dauer der Blutdruckerhöhung Schritt halten.

Diese im Vergleich zur intramuskulären Injektion erst verhältnismäßig spät einsetzende und langanhaltende Wirkung von 1 ccm

Oxenin 4 : 1 ist so zu erklären, daß das subcutane Gewebe gefäßärmer ist als die Muskulatur und durch die lokale Gefäßkontraktion an der Injektionsstelle die Resorption verzögert wird.

Fall IV.

Name des Pat.: A. P. Alter: 54 Jahre.
Operation: Probelaparatomie in Lumbalanästhesie.
Operationszeit: 25. 2. 33; 9.00 Uhr.

Vor der Lumbalanästhesie R.R. 150/90 mm Hg.

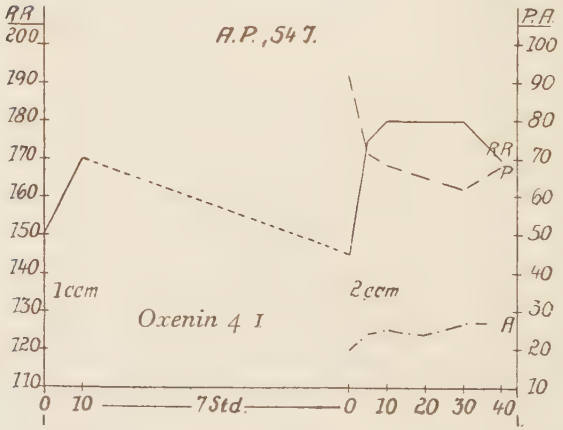
Nach intravenöser Injektion von 1 ccm Oxenin 4 : 1 während der Lumbalanästhesie R.R. 160/100 — 170/110 mm Hg.

Vor der subcutanen Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	145/90	92	20
16.50	subcutane Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1.		

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
16.55	175/100	71	24
17.00	180/110	68	25
17.10	180/110	65	24
17.20	180/110	62	27
17.30	170/100	68	27



Der vor der Lumbalanästhesie festgestellte Blutdruck betrug 150/90 mm Hg. Um eine Blutdrucksenkung, die ja infolge der Lähmung der Gefäßkonstriktoren in den vorderen Wurzeln des Rückenmarks bei Lumbalanästhesie auftritt, zu verhindern, wurde während derselben 1 ccm Oxenin 4 : 1 intravenös injiciert. Sogleich

zeigte sich eine Steigerung bis zu 160/100 und bald bis zu 170/110 mm Hg. Sowohl während und nach der Punktion als auch bei Eröffnung der Bauchhöhle war keine Veränderung in der Höhe des Blutdrucks und im Befinden des Pat. zu beobachten. Da etwa 7 Stunden nach der beendeten Laparatomie eine ziemliche Pulsbeschleunigung mit zeitweiliger Unregelmäßigkeit einsetzte, verabreichte ich subcutan nochmals 2 ccm Oxenin 4 : 1. Der Blutdruck stieg binnen 10 Minuten von 145/90 auf 180/110 mm Hg; gleichzeitig sank die Zahl der Pulsschläge von 92 auf 62—70 pro Minute. Die vorher bereits ruhige und tiefe Atmung wurde beträchtlich beschleunigt.

Fall V.

Name des Pat.: H. Sch. Alter: 56 Jahre.
Operation: Cholecystektomie in Lumbalanästhesie.
Operationszeit: 18. 2. 33; 11.00 Uhr.

Vor der Operation R.R. 115/85 mm Hg.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle R.R. 55/25 mm Hg.

Nach intravenöser Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 R.R. 85/55 mm Hg.

Nach wiederholter intravenöser Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 R.R. 115/85 mm Hg.

$^1/_2$ Stunde p. operationem 2 ccm Oxenin 4 : 1 intravenös.

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
12.40	185/110	57	19
12.45	185/110	56	17
12.50	180/110	57	18
13.00	180/110	57	17
13.10	180/110	57	17
14.45	180/110	59	16
16.55	160/100	60	16

Vor Beginn der in Lumbalanästhesie vorgenommenen Operation betrug der Blutdruck 115/85 mm Hg. Nach Eröffnung der Bauchhöhle trat gleich eine enorme Senkung auf 55/25 mm Hg ein, der Puls war kaum fühlbar; der bewußtlos gewordene Patient bot plötzlich ein blasses Aussehen.

Die sofort intravenös injicierte Menge von 2 ccm Oxenin 4 : 1 rief auf der Stelle eine Blutdrucksteigerung bis auf 85/55 mm Hg hervor. Die einige Minuten später wiederholte intravenöse Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 führte zu einem weiteren Anstieg bis 115/85 mm Hg; der Patient erholte sich bald; das blasse Aussehen machte einer frischen Gesichtsfarbe Platz; der Puls wurde regel-

mäßig und wies eine leidlich gute Füllung auf. Die vorher oberflächliche und ungleichmäßige Atmung ging in ruhige und tiefe Atemzüge über. 30 Minuten nach der Operation erhielt der Patient abermals langsam 2 ccm Oxenin 4 : 1 intravenös appliziert, nachdem sich wieder eine Irregularität in der Pulsfolge und eine schlechte Füllung des Radialispulses bemerkbar gemacht hatten (R.R. 100/75). Der kontrollierte Blutdruck erreichte schlagartig eine Höhe von 185/110 mm Hg. 2 Stunden später war immer noch ein Blutdruck von 180/110 mm Hg festzustellen. Der Puls war gespannt und regelmäßig; seine Frequenz schwankte zwischen 56 und 60 pro Minute. Die Atmung war stets ruhig und tief. Unangenehme Nebenerscheinungen konnte ich trotz der intensiven Wirkung nicht beobachten.

Fall VI.

Name des Patienten: W. A. Alter: 55 Jahre.
Operation: Magenresektion nach Billroth I in Lumbalanästhesie.
Operationszeit: 6. 7. 33; 11.00 Uhr.

Vor der Operation R.R. 100 mm Hg.

Nach intravenöser Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 vor der Lumbalanästhesie R.R. 200 mm Hg.

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	100/80	124	30

15.25 intramuskuläre Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
15.30	120/83	99	30
15.35	132/85	93	29
15.45	135/90	86	28
15.55	135/90	88	27
16.05	135/90	92	27

Vor der Lumbalanästhesie (Punktion) ließ die intravenöse Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 eine enorme — fast bedenkliche Blutdrucksteigerung von 100 auf 200 mm Hg erkennen, die auch nach erfolgter Anästhesie sich nicht änderte. Diese Erhöhung blieb während der ganzen Operation bestehen, sodaß es sich erübrigte, abermals ein Kreislaufmittel zu verabreichen. Allmählich sank dann der Blutdruck wieder auf 100 mm Hg. 4 Stunden post operationem war der Puls sehr frequent, schlecht gefüllt und zuweilen unregelmäßig; die Atmung oberflächlich.

Die intramuskuläre Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 führte zu einer regelmäßigen Pulsfolge, die Frequenz wurde bei gleichbleibender guter Pulsfüllung um etwa 30—35 Schläge in der Minute vermindert. Die Spannung erfuhr eine Erhöhung um 35 mm Hg. An Stelle der oberflächlichen Atmung traten ausgedehnte Atemexkursionen.

Fall VII.

Name des Patienten: J. K. Alter: 70 Jahre.
Operation: Prostatektomie in Lumbalanästhesie.
Operationstag: 1. 8. 35.

Die suprapubische Prostatektomie wurde bei dem Patienten, dessen Blutdruckkontrolle vor der Operation eine Höhe von 180/95 mm Hg ergab, in Lumbalanästhesie ausgeführt. Obwohl kurze Zeit nach Beginn der Anästhesie der vorher gespannte Puls in seiner Füllung schwächer wurde, bestand nach Aussehen und Atmung kein Grund zur Applikation eines Kreislaufanalepticums. Mit Beendigung der Operation trat plötzlich eine Verschlechterung im Befinden des Patienten ein. Das Gesicht wurde blaß, die Atmung langsam und oberflächlich, oft kaum wahrnehmbar; Fragen wurden vom Patienten nicht mehr beantwortet. Der Puls war nur noch zuweilen schwach fühlbar; seine Frequenz war nicht mehr zu ermitteln.

In diesem bedenklichen lebensgefährlichen Kollapszustand griff ich zum Oxenin 4 : 1 und injicierte sofort 2 ccm intramuskulär in den Oberschenkel. Nach 3 Minuten konnte ich bereits den immerhin noch dünnen Puls stets fühlen und als regelmäßig erkennen; 2 Minuten später setzte auch eine tiefere und raschere Atmung ein, die in ihrer Frequenz schließlich bis auf 16—18 pro Minute stieg. 15 Minuten p. inj. hatte Patient das Bewußtsein wiedererlangt. In der Minute zählte ich jetzt 82 Pulsschläge, die regelmäßig aufeinander folgten. Im Gefäßsystem herrschte eine Spannung von 125/60 mm Hg. Eine erneute Injektion war überflüssig.

Fall VIII.

Name des Patienten: W. W. Alter: 37 Jahre.
Operation: Cholecystektomie in Äthernarkose.
Operationszeit: 28. 11. 32; 9.00 Uhr.

28. 11. 32				29. 11. 32			
Vor der Injektion:				Vor der Injektion:			
Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge	Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	110/70	80	24		120/75	94	26

16.25 i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1.

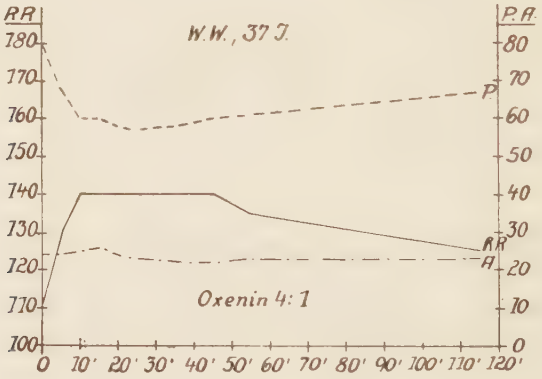
Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
16.30	130/80	68	24
16.35	140/75	60	25
16.40	140/75	60	26
16.45	140/80	58	24
16.50	140/80	57	23
17.00	140/80	58	22
17.10	140/80	60	22
17.20	135/75	61	23
18.20	125/70	67	23
19.20	120/70	76	23

10.35 i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 5 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
10.40	130/80	85	27
10.45	140/80	80	28
10.50	145/85	78	28
10.55	145/85	74	30
11.00	140/80	76	29
11.10	135/80	79	30
11.20	135/80	80	30
12.20	125/75	87	28
13.20	120/70	95	28



Die $7^1/_2$ Stunden nach der Operation stattfindende Kontrolle zeigt einen etwas erniedrigten Blutdruck von 110/70 mm Hg mit einer Pulszahl von 80 pro Minute und einer beschleunigten mittleren Atmung.

Um 16.25 Uhr injicierte ich 2 ccm Oxenin 4 : 1 intramuskulär; 5 Minuten später war der Blutdruck bereits auf 130/80 mm Hg gestiegen; danach erreichte er für die Dauer von 35 Minuten eine konstante Höhe von 140/80 mm Hg. Die Pulsfüllung nahm deutlich zu; die Zahl sank von 80 auf 57—61 pro Minute. Die Atemzüge blieben in ihrer Exkursion unverändert; die Frequenz wechselte zwischen 22 und 26.

Durch die am nächsten Tag folgende intramuskuläre Injektion von 2 ccm Oxenin 5 : 1 konnte ich eine Blutdrucksteigerung von 25 mm Hg (120/75—145/85) und eine Kräftigung des Pulses mit einer Senkung von 94 auf 74 bis 80 erzielen. Die Atemfrequenz

wurde von 26 auf 30 pro Minute erhöht; der Patient war für kurze Zeit unruhig und klagte über Schwindelgefühl.

Fall IX.

Name des Patienten: K. B. Alter: 28 Jahre.
Operation: Laparatomie in Narkose.
Operationszeit: 1. 12. 32; 9.00 Uhr.

1. 12. 32

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	100/65	100	26
11.45	i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 5 : 1.		

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
11.50	130/65	62	32
11.55	150/90	62	32
12.00	160/90	58	34
12.05	160/95	58	34
12.10	160/95	60	32
12.20	155/90	62	33
13.05	120/65	66	31
14.05	120/70	80	30

1. 12. 32

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	115/70	86	28
17.20	i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1.		

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
17.25	145/90	64	31
17.30	155/95	60	32
17.35	155/95	61	32
17.40	160/95	59	32
17.50	155/90	58	32
18.00	145/85	59	34
18.10	140/85	58	33
19.40	120/70	88	32

Die bei der Laparatomie angewandte Äthernarkose mit Zugabe einer geringen Menge Chloroform führte zu einer erheblichen Blutdrucksenkung, da Chloroform die Kontraktilität des Herzmuskels und der Blutgefäße herabsetzt. $1^1/_2$ Stunden nach beendeter Operation stellte ich bei dem noch nicht aus der Narkose erwachten blaß aussehenden Patienten einen schlecht gefüllten, unregelmäßigen und beschleunigten Puls fest. Auf Oxenin 5 : 1 (2 ccm intramuskulär) erfolgte sofort ein beträchtliches Ansteigen des systolischen und diastolischen Blutdrucks von 100/65 auf 160/95 mm Hg; die Zahl der Pulsschläge fiel bei zunehmender Pulsfüllung binnen 5 Minuten von 100 auf 62 in der Minute, um nach kurzer Zeit mit 58 Schlägen eine noch bedrohlichere Form anzunehmen. Zuweilen waren am Radialispuls Extrasystolen zu fühlen; mit der Einwirkung auf Puls und Blutdruck machte sich zugleich eine beschleunigte unruhige Atmung bemerkbar.

Die noch am gleichen Tage wiederholte Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1 ließ mich eine abermalige Blutdrucksteigerung von 40—45 mm Hg, eine Besserung des Pulses und Senkung der Puls-

zahl von 86 auf etwa 60 beobachten. Die Atmung wurde wie am Morgen von Oxenin 5 : 1 beeinflußt. Extrasystolen traten nicht auf.

Fall X.

Name des Patienten: H. H. Alter: 43 Jahre.
Operation: Übernähung eines perforierten Ulcus ventriculi in Äthernarkose.
Operationszeit: 21. 12. 33; 12.00 Uhr.

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	118/85	110	15

17.05 i. m. Injektion von 1 ccm Oxenin 4 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
17.10	127/90	86	19
17.15	130/90	80	18
17.25	128/90	81	17
17.35	130/90	78	18
17.45	130/90	80	18

Nach Applikation von 1 ccm Oxenin 4 : 1 wurde der durch Perforation des Ulcus ventriculi toxisch geschädigte Kreislauf normalisiert. Der vorher erheblich beschleunigte, dünne und unregelmäßige Puls sinkt in seiner Frequenz von 110 auf 80, steigt in der Spannung um 12 mm Hg und kehrt zum regulären Rhythmus zurück. Bei der Beobachtung der bereits tiefen und ausgiebigen Atmung stellte ich ein Ansteigen in der Zahl der Atemzüge um 3—4 pro Minute fest.

Fall XI.

Name des Patienten: F. M. Alter: 28 Jahre.
Operation: Gastroenterostomie (Ulcus callosum) in Äthernark.
Operationszeit: 23. 8. 33; 12.00 Uhr.

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	125/80	125	21

15.50 i. m. Injektion von 1 ccm Oxenin 4 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
15.55	132/80	120	24
16.00	135/80	110	25
16.05	140/80	95	24
16.15	140/80	98	24

Wegen der bestehenden Kreislaufschwäche, die sich in starker Beschleunigung und mäßiger Füllung des oft unregelmäßigen Pulses ausdrückte, erhielt Patient 1 ccm Oxenin 4 : 1 intramuskulär. Die Pulsfrequenz fiel in 15 Minuten von 125 auf 95; mit der besseren Füllung des Pulses kehrte auch seine Regelmäßigkeit wieder. Der Anstieg der Atemfrequenz ging mit Vertiefung der einzelnen Atemzüge einher.

Fall XII.

Name des Patienten: H. Sch. Alter: 37 Jahre.
Operation: Magenresektion nach Billroth II und vordere Gastroenterostomie in Äthernarkose.
Operationstag: 22. 3. 34.

Das nach der früheren Gastroenterostomie aufgetretene Ulcus pepticum jejuni machte eine Resektion des Magens nach Billroth II und die Anlegung einer vorderen Gastroenterostomie erforderlich. Bei dem an sich schon geschwächten Patienten löste die $3^1/_2$ Stunden dauernde Operation eine postoperative Kreislaufschwäche aus. Da die zunächst intramuskulär applizierte Menge von 3 ccm Kampfer ohne deutliche Wirkung auf Kreislauf und Atmung verlief, injizierte ich 1 ccm Oxenin 4 : 1 intravenös. Der Blutdruck stieg sofort von 90 auf 120 mm Hg; der Puls wurde kräftiger und die Zahl der Pulsschläge sank von 130 auf 100 binnen 5 Minuten. Vertiefung und Frequenzzunahme der Atemzüge traten ebenfalls rasch ein. Infolge der anhaltenden Wirkung erübrigte sich eine Wiederholung der Injektion.

Fall XIII.

Name des Patienten: A. W. Alter: 31 Jahre.
Operation: Herniotomie in Lokalanästhesie.
Operationszeit: 9. 12. 32.

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	125/75	70	24

13.55 i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 4 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
14.00	130/75	58	28
14.05	135/75	58	29
14.10	145/75	56	27

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	135/75	80	24

19.20 i. m. Injektion von 2 ccm Oxenin 5 : 1.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
19.25	135/75	59	28
19.30	160/90	56	27
19.35	160/90	52	28

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge	Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
14.15	150/75	56	27	19.45	160/85	52	29
14.25	155/80	56	27	19.55	155/85	54	27
16.05	135/75	70	25	20.30	135/75	70	26

Um einen Eindruck über die Wirkung des Oxenin bei ungeschädigtem Kreislauf zu bekommen, injizierte ich dem nur eine kleine Operation (Herniotomie in Lokalanästhesie) überstandenen Patienten 2 ccm Oxenin 4 : 1. Der Blutdruck stieg allmählich um 25—30 mm Hg; der Puls nahm unter Verminderung der Zahl entsprechend an Stärke zu. Die Atmung erfuhr eine Beschleunigung um 3—5 Züge pro Minute.

Das 5 Stunden später applizierte Oxenin 5 : 1 rief ebenfalls eine bessere Füllung und eine beträchtliche Verlangsamung (von 80 auf 52) des Pulses hervor. Die Atmung wurde rascher und unruhig. 10 Minuten nach der Injektion wird Patient ängstlich; er klagt über Schwindel, Blutandrang zum Kopf und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend. Alle genannten Nebenwirkungen hielten 35 Minuten an. Eine Irregularität in der Pulsfolge habe ich nicht bemerkt.

Fall XIV.

Name des Patienten: Ch. L. Alter: 61 Jahre.
Operation: Herniotomie in Lokalanästhesie.
Operationszeit: 20. 7. 1933; 11.00 Uhr.

Vor der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
	145/85	96	18

Injektion von 1 ccm Oxenin 4 : 1.
18.25 i. m.

Nach der Injektion:

Zeit	R.R.	Pulszahl	Atemzüge
18.30	160/100	80	22
18.35	160/95	62	22
18.40	160/95	60	22
18.50	155/95	60	22
19.00	155/95	60	22

Das gleiche Bild der Überdosierung, wo keine Indikation zur Unterstützung des Kreislaufs bestand, bot sich mir in diesem Fall. Der schon vor der intramuskulären Injektion von 1 ccm Oxenin 4 : 1 regelmäßige, gut gefüllte und dabei frequente Puls wurde in seiner Spannung binnen 5 Minuten von 145/85 auf 160/100 mm Hg erhöht; die Frequenz wurde von 96 auf 60 Schläge pro Minute herabgesetzt. Die schon vorhandene tiefe Atmung steigt in der

Zahl von 18 auf 22. Mit der nach 8 Minuten in der Herzgegend auftretenden Beklemmung gehen vereinzelt Extrasystolen einher, die zusammen mit den subjektiven Beschwerden nach $^1/_2$ Stunde verschwinden.

Meine Beobachtungen erstrecken sich hauptsächlich auf die Wirkung des im Mischungsverhältnis von 4 : 1 und 5 : 1 angewandten Oxenin bei Kreislaufschwäche und Kollapszuständen, die im Verlauf und im Anschluß an Operationen in Narkose und Lumbalanästhesie auftraten. Außerdem kontrollierte ich noch den Einfluß des Oxenin an 2 in Lokalanästhesie operierten Personen, die keine Kreislaufstörungen aufwiesen.

Zu Anfang möchte ich zusammenfassend auf die Beeinflussung von Blutdruck, Puls und Atmung durch Oxenin 5 : 1 zu sprechen kommen, das ich bei 5 Patienten in je einer Menge von 2 ccm intramuskulär injizierte. In 4 Fällen — sowohl bei Lumbal- und Lokalanästhesie als auch bei Narkose — nahm die Pulsverlangsamung eine bedrohliche Form an; bei 3 Personen sank die Zahl der Pulsschläge bis auf 52 und 54 in der Minute. In einem anderen Fall fiel die Pulsfrequenz von 100 auf 58; zeitweilig waren hier Extrasystolen zu beobachten.

Die Veränderung des Blutdrucks im Sinne einer Steigerung schwankte zwischen 15 und 60 mm Hg. War bereits durch Applikation von Oxenin 4 : 1, die einige Stunden oder einen Tag vorher stattgefunden hatte, eine Normalisierung des Kreislaufs erfolgt, so betrug durch 2 ccm Oxenin 5 : 1 die Blutdruckerhöhung nur 15—25 mm Hg. Eine Spannungszunahme von 40 mm Hg sah ich bei einem Patienten, dessen Gefäßtonus nach Abklingen der Wirkung von 2 ccm 4 : 1 wieder auf 105/70 mm Hg, also unter die Norm gesunken war. Bei einem anderen Kreislaufgeschwächten führte die erstmalige Injektion (2 ccm Oxenin 5 : 1) zu einem Blutdruckanstieg von 60 mm Hg.

Mit Oxenin 5 : 1 (2 ccm) erzielte ich in 4 Fällen eine Steigerung der Atemfrequenz um 2—8 Atemzüge in der Minute; nur einmal war eine Verlangsamung der vorher stark beschleunigten Atmung zu verzeichnen.

Neben der bedenklichen Senkung der Pulszahl bei fast allen Patienten und dem einmaligen Auftreten von Extrasystolen machten sich in 2 Fällen unangenehme Nebenerscheinungen in Form von Schwindel, Blutandrang zum Kopf, Ängstlichkeit und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend bemerkbar.

Die eben erwähnten Nachteile des Oxenin 5 : 1 traten bei dem gleichzeitig zur Anwendung gebrachten Oxenin 4 : 1 nicht in Er-

scheinung. Aus diesem Grunde gebrauchte ich nur noch Oxenin 4 : 1 in den darauf folgenden Untersuchungen, die ich sowohl bei intramuskulärer und subcutaner wie intravenöser Applikation anstellte.

Der Anstieg des Blutdrucks, den ich immer sah, hing wesentlich vom bereits vorhandenen Gefäßtonus ab; bei peripherer Gefäßschwäche war die Steigerung größer als bei einem in normalen Grenzen sich bewegenden nicht geschädigten Gefäßsystem.

Durch intramuskuläre Injektion von 1 ccm Oxenin erzielte ich in 2 Narkosefällen eine Erhöhung des Blutdrucks von 12 und 15 mm Hg; bei 2 ccm stieg der systolische Blutdruck einmal um 30 und das andere Mal um 45 mm Hg an, wobei zu erwähnen bleibt, daß im letzten Falle durch Chloroform eine Gefäß- und Herzschwäche entstanden war, die dann durch das verabreichte Analepticum günstig beeinflußt wurde. Die intramuskulär injizierte Menge von 2 ccm äußerte sich bei darniederliegendem Gefäßtonus infolge Lumbalanästhesie, die ja bekanntlich die periphere Gefäßregulation durch Lähmung der Vasokonstriktoren ausschaltet, immer in einer erheblichen Blutdruckzunahme von 35 bis 55 mm Hg.

Zweimal prüfte ich die subcutane Oxenin-Wirkung bei Lumbalanästhesie; 1 ccm erhöhte das Blutdruckmaximum um 10 mm und 2 ccm um 35 mm Hg.

Die langsam vorgenommene intravenöse Injektion von 2 ccm ließ eine schlagartige Wirkung erkennen; es erfolgte bei kollabierten bzw. kreislaufgeschwächten Patienten, die in Lumbalanästhesie operiert wurden, ein Ansteigen des Blutdrucks um 30—100 mm Hg. In einem Versuch wurde durch 2 ccm intravenös, die prophylaktisch zur Vermeidung einer weiteren Blutdrucksenkung vor der Lumbalanästhesie gegeben worden waren, eine rapide bedenkliche Gefäßtonussteigerung von 100 auf 200 mm Hg erreicht. Obwohl hier keine üblen Nebenerscheinungen zu verzeichnen waren, mahnt uns trotzdem dieser Fall deutlich, von einer intravenösen Injektion bei bloßer Kreislaufschwäche abzusehen, da durch zu straffe periphere Gefäßkontraktion an das Herz zu große Anforderungen gestellt werden. Eine Unterstützung des Gefäßsystems durch intramuskuläre Zufuhr hätte hier bestimmt ausgereicht.

Einen schönen Erfolg des Oxenin konnte ich bei intravenöser Anwendung von 1 ccm während der Lumbalanästhesie buchen. Der sonst bei derselben stets eintretende Blutdruckabfall blieb während der ganzen Operation aus; ich beobachtete sogar ein Ansteigen von 150 auf 170 mm Hg.

Um über den Einfluß des Oxenin am nichtgeschädigten Kreislauf ein Bild zu bekommen, injizierte ich 2 in Lokalanästhesie

operierten Personen 1 bzw. 2 ccm intramuskulär. Dabei stellte ich eine Blutdruckerhöhung von 15 bzw. 30 mm Hg fest. Von allen mit Oxenin 4 : 1 behandelten Fällen bemerkte ich hier einmal Zeichen der Überdosierung, die sich sowohl objektiv in Extrasystolen wie subjektiv in auftretender Herzbeklemmung kundtaten.

Daß mit einem überall zu beobachtenden Blutdruckanstieg ein Kräftigerwerden des Pulses verbunden war, ist selbstverständlich. In jedem Falle der Oxenin-Medikation war eine Pulsverlangsamung zu sehen. Wie aus den graphischen Aufzeichnungen ersichtlich ist, fallen höchster Blutdruckstand und tiefste Zahl der Pulsschläge meistens zeitlich zusammen. Maßgeblich hing die Senkung der Pulszahl von der vor der Injektion bestehenden Pulsfrequenz ab. Die Erniedrigung war um so größer je beschleunigter der Puls war. Eine Verminderung der Frequenz um 27—38 Schläge stellte ich bei Pulsbeschleunigungen von 86—125 in der Minute fest. Wenn vor der Injektion auch nur 60 bis 80 Pulsschläge pro Minute zu ermitteln waren, wurden durch die Einwirkung des Oxenin 4 : 1 nie Werte unter 54 erreicht. Dabei muß betont werden, daß Pulszahlen von 54 nur selten und vorübergehend zu erheben waren.

Mit Ausnahme von 3 Fällen wurde stets eine Beschleunigung der Atmung um 2—7 Atemzüge pro Minute hervorgerufen. Eine Verlangsamung konnte ich bei stark beschleunigter und oberflächlicher Atmung wahrnehmen. Fast alle Patienten reagierten mit einer Vertiefung der einzelnen Atemexkursionen, die vor allem bei oberflächlicher und kaum wahrnehmbarer Atmung am ausgeprägtesten war.

In Bezug auf den Eintritt und die Dauer der Wirkung des Oxenin gingen Blutdrucksteigerung, Pulsfüllung und -verlangsamung mit dem Einfluß auf die Atmung parallel. Mit den ersten Zeichen der Blutdruckerhöhung, die bei subcutaner und intramuskulärer Injektion bereits nach 2—5 Minuten und bei intravenöser sofort festzustellen war, setzte eine Erniedrigung der Frequenz und Besserung des Pulses ein; zu gleicher Zeit war auch die beginnende Wirkung auf die Atmung in Form von Beschleunigung bzw. Verlangsamung zu beobachten. Der höchste Blutdruckwert wird zusammen mit der niedrigsten Pulszahl bei intramuskulärer Applikation meist nach 10—20 Minuten erreicht. Für kurze Zeit weisen Blutdruck, Puls und Zahl der Atemzüge konstant bleibende Werte auf, die dann kontinuierlich auf die Normalwerte zurückkehren. Nur bei noch nicht normalisierter Kreislauf- und Atemtätigkeit erreichen Blutdruck, Puls und Atmung wieder die Ausgangswerte. Die Dauer der Wirkung ist verschieden; sie beträgt im Mittel 1—2 Stunden.

Meinen Beobachtungen über die klinische Wirkung des Oxenin 4 : 1 = Icoral möchte ich jetzt die bei Kreislauf- und Atemstörungen gesammelten Erfahrungen anderer anschließen.

Bremer und Leiter prüften die Icoral-Wirkung im Anschluß an große Operationen. Sie stellten neben einer Erhöhung des Blutdrucks eine entsprechende Kräftigung des Pulses und eine Vermehrung und Vertiefung der Atmung fest. Bei der prophylaktischen Anwendung hatten sie den Eindruck, daß Icoral infolge besserer Lungendurchlüftung die Zahl postoperativer Lungenkomplikationen vermindert und das Erwachen aus der Narkose beschleunigt. Gissel injizierte bei lebensbedrohenden Zwischenfällen in Avertinbasisnarkose, wo der Puls nicht mehr fühlbar und die Atmung kaum wahrnehmbar war, 2 ccm Icoral intravenös, und sah sogleich einen günstigen Einfluß auf Kreislauf und Atmung; trotzdem manchmal nach 15 bis 30 Minuten wegen abklingender Wirkung die intravenöse Injektion von 2 ccm wiederholt wurde, beobachtete er keine unerwünschten Nebenwirkungen. Die postoperative Bronchopneumonie behandelte Gissel ebenfalls mit 1—2 ccm Icoral in zweistündlichen Abständen für die Dauer von 1—3 Tagen. Objektiv und subjektiv trat eine Besserung im Befinden des Patienten ein.

Schoen, Lemmel, Frank, Regenbogen und Schuntermann verwandten hauptsächlich Icoral bei Vergiftungszuständen, die durch Schlafmittel, Leuchtgas, Morphin oder Scopolamin hervorgerufen worden waren; außerdem dehnten sie ihre Untersuchungen auf Kreislaufschwäche und Kollapszustände aus, die im Laufe von Infektionskrankheiten (Croupöse Pneumonie, Bronchopneumonie, Grippe, Peritonitis und Sepsis) auftraten. Alle beobachteten nach der Icoral-Injektion ein Ansteigen des Blutdrucks, eine Verlangsamung des Pulses und eine Besserung der Atmung. Frank und Regenbogen sahen bei intravenöser Injektion von 0,5 ccm bei durch Vergiftungen entstandenen Kreislauf- und Atemstörungen eine Blutdruckzunahme von 20—50 mm Hg, die 20—30 Minuten anhielt. Die intramuskuläre Zufuhr von 2 ccm führte zu einer Blutdrucksteigerung um 20—40 mm Hg; die Wirkung erstreckte sich hierbei über 35—50 Minuten. Besonders auffällig war bei diesen Intoxikationen die Wirkung auf die Atmung, die meistens vertieft wurde. Regenbogen, Frank und Schuntermann sprechen von einer regulierenden Beeinflussung des Atemzentrums, da bei beschleunigter oberflächlicher Atmung die Atemfrequenz herabgesetzt und bei verlangsamter Atmung die Zahl der Atemzüge vermehrt wird. Die bei Apoplektikern wahrnehmbare Cheyne-Stokessche Atmung wird nach den Berichten von Schoen, Frank und Regenbogen zuweilen vorübergehend in regel-

mäßige Bahnen gelenkt; nicht immer war der Erfolg des Icoral hierbei zu sehen. Pneumonien, die neben einer bestehenden Kreislaufschwäche eine Schädigung des Atemzentrums aufwiesen, wurden durch Icoral günstig beeinflußt. Schoen stellte nur einmal bei einer Grippepneumonie mit schwerem Kollaps keine Besserung des bedrohlichen Zustandes fest. Frank vertritt sogar nach den während einer Grippezeit gesammelten Erfahrungen die Ansicht, daß Icoral beim bloßen Vasomotorenkollaps versagt und es nur bei gleichzeitiger zentraler Atemstörung seine Wirkung auf Atmung, Puls und Blutdruck entfaltet. Die Ursache für die Unwirksamkeit des an den Arteriolen angreifenden Icoral bei Pneumonien mit Gefäßschwäche ohne Atemstörungen sieht man in einer toxischen Lähmung der Kapillaren, die durch die normale Kohlensäure-Konzentration im Blut nicht behoben werden kann. Im Gegensatz hierzu findet bei respiratorischen Störungen eine Kohlensäure-Überladung des Blutes statt, die zur Kontraktion der Kapillaren führt.

Im letzten Fall wird Icoral stets mit Erfolg angewandt werden können. Bei Vasomotorenlähmung mit Kapillarschädigung — wie sie vor allem bei schweren Grippepneumonien vorkommt — empfiehlt v. Domarus die Kombination von Icoral mit Tonephin, das am Kapillarsystem angreift. Mit dieser Mischung konnte Schuntermann bei 2 Pneumoniekranken die Cheyne-Stokessche Atmung beseitigen.

Nach Ausführungen von Eckstein hat sich Icoral in einer 0,5%igen Lösung beider Basen in der Behandlung asphyktischer Frühgeborener bewährt. Die Wirkung beginnt bereits nach 4 Minuten und soll sich über 50—60 Minuten erstrecken. Mit der Beschleunigung und Vertiefung der Atmung geht zuweilen Singultus einher. Als therapeutische Dosis gibt er 1 ccm an.

Kreislaufgesunde Menschen boten bei intramuskulärer Zufuhr von 1—4 ccm Zeichen der Überdosierung in Form von Ohrensausen, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schweißausbruch, Singultus, Beklemmungsgefühl und Extrasystolen (Schuntermann, Regenbogen, Schoen, Gissel). Die Injektion von 2 ccm Icoral führte zu Pulsverlangsamungen bis auf 40 und 50 Schläge pro Minute mit Extrasystolen vom Typ des Bigeminus und kurzdauerndem partiellen Herzblock (Schoen u. Lemmel). Die Pulssenkung hängt von der Erregbarkeitssteigerung des Vaguszentrums ab, die bei extremer Blutdruckzunahme am stärksten ist; eine direkte Schädigung des Reizleitungssystems liegt nach Weese und Killian nicht vor, da nach Durchtrennung des Nervus vagus oder nach Atropingaben, die das Vaguszentrum lähmen, die Reizleitungsstörungen ausbleiben. Killian warnt auf

Grund dieser Untersuchungsergebnisse vor zu hoher Dosierung und schlägt bei evtl. auftretenden Störungen die Injektion von Atropin vor.

Zum Schluß will ich noch auf die Arbeit von Mühlbächer eingehen und zugleich hierbei die allgemeine Indikation zur Anwendung von Icoral geben. Nach Beschreibung des betreffenden Falles handelte es sich um einen Patienten, der an Herzmuskelschwäche und Bronchialasthma litt. Mühlbächer versuchte nun durch intravenöse Injektion von Digipurat und Cardiazol, die abwechselnd gegeben wurden, den geschädigten Herzmuskel zu kräftigen. Anstelle des Cardiazol, das er eines Tages nicht zur Hand hatte, benutzte er Icoral, für dessen Anwendung hier aber keine Indikation bestand. Bei dem Patienten lag ja primär eine Herzmuskelschwäche vor, die erst sekundär zu Störungen des Gefäßsystems führte. Nach den pharmakologischen Feststellungen bezüglich des Kreislaufes hat aber Icoral seinen Angriffspunkt an den Arteriolen — erhöht also dadurch den Gefäßtonus. Nebenbei findet eine Erregung des Herzens statt, die aber — wie bei allen Kreislaufanalepticis — nur für kurze Zeit anhält. Eine direkte Kräftigung des schwachen Herzmuskels auf längere Sicht kann nur durch Zufuhr von Strophantin oder Digitaliskörpern erreicht werden. Wird nun irrtümlicherweise bei einem nicht leistungsfähigen Herzen ohne Gefäßkollaps Icoral injiziert, so muß infolge der ausgesprochenen peripheren Gefäßkontraktion eine Überbelastung des kranken Herzmuskels stattfinden, die bei intravenöser Injektion sogar momentan erfolgt. Es ist daher nicht verwunderlich, wenn in dem von Mühlbächer erwähnten Fall Bewußtlosigkeit auftrat. Stets haben wir uns vor Augen zu halten, daß Icoral kein Mittel zur Kräftigung des Herzmuskels darstellt, sondern ausschließlich ein Analepticum, dessen Indikationsgebiete Atemstörungen, primäre Gefäßschwäche und Kollaps sind.

Geringfügige Atemstörungen und Gefäßschwächen werden schon durch kleine Dosen von Icoral beseitigt; hier wird die subcutane oder intramuskuläre Injektion von $^1/_2$—1 ccm ausreichend sein. Auch bei stärkeren Schädigungen des Atemzentrums und des peripheren Gefäßsystems wird die intramuskuläre Anwendung von 2 ccm Icoral noch den gewünschten Erfolg bringen. Immerhin ist in soporösen und komatösen Zuständen, die momentan das Leben bedrohen, die intravenöse Applikation unbedingt anzuraten; die langsame Injektion von $^1/_2$—1 ccm kann dabei ohne Bedenken vorgenommen werden. Die prophylaktische Anwendung bei Kreislaufgesunden vor Operationen ist aber wegen der unnötigen Erregung des Kreislaufsystems als störend zu verwerfen.

Als spezielle Indikationsgebiete sind alle funktionellen Änderungen im peripheren Gefäßsystem zu nennen, die im Verlauf von toxischen Schädigungen auftreten. Den größten Teil der Icoral-Anwendung nehmen sicher die bei Infektionskrankheiten auftretenden Kreislauf- und Atemstörungen ein; weiterhin umfaßt sie das ebenfalls große Gebiet der Schädigungen durch Narkosemittel (Äther, Chloroform, Avertin). Auch die bedrohliche Blutdrucksenkung bei Lumbalanästhesie läßt die Injektion von Icoral indiziert erscheinen. Ferner entfaltet es seine analeptische Wirkung bei Vergiftungen mit Schlafmitteln, Morphin, Scopolamin und Kohlenoxyd. Zuletzt ist noch die Behandlung asphyktischer Neu- oder Frühgeborener mit Icoral (0,5 %) zu erwähnen. An dieser Stelle wäre nochmals die kombinierte Verabreichung von Icoral mit Tonephin zu betonen, die bei extremer Gefäßschwäche mit Kapillarlähmung, z. B. bei Grippepneumonie, angezeigt ist.

Als Gegenindikation gelten alle Kreislaufstörungen, deren Ursache eine primäre Insuffizienz des Herzens ist. In der Behandlung der Gefäßschwäche bei Hypertonie wird Vorsicht geboten sein, da hier durch die intensive Wirkung des Icoral bei zu hoher Dosierung eine Apoplexie herbeigeführt werden kann. Dagegen werden bei einem kollabierten Hypertoniker dieselben Maßnahmen zu ergreifen sein wie beim gewöhnlichen Kollaps. Die Atemstörung eines Apoplektikers wird man nicht mit dem kombinierten Kreislauf- und Atemzentrum-Analeptikum Icoral bekämpfen, sondern mit einem bloßen Atemanaleptikum.

Zusammenfassung.

Die pharmakologische Wirkung des Oxenin, die bereits oben dargelegt wurde, fand ich in allen meinen klinischen Untersuchungen bestätigt.

Meine Untersuchungen über die Wirkung des Oxenin 4 : 1 = Icoral erstrecken sich auf 14 operierte Fälle. Von diesen wurde die Operation 7 mal in Lumbalanästhesie, 5 mal in Allgemeinnarkose und 2 mal in Lokalanästhesie vorgenommen.

1. In den in Lumbalanästhesie operierten 7 Fällen zeigte das Oxenin eine günstige Wirkung auf das periphere Gefäßsystem und das Atemzentrum, indem nämlich neben einem deutlichen Ansteigen des Blutdrucks eine Besserung der Pulsqualität eintrat, die Pulsfrequenz sank und die Atemfrequenz meist zunahm. Eine oberflächliche und beschleunigte Atmung wurde vertieft und verlangsamt.

2. Die in Allgemeinnarkose operierten Patienten zeigten niedrigere Werte von Blutdrucksteigerung als die in Lumbalanästhesie

operierten. Ein Fall jedoch, bei dem die Operation in Äther-Chloroformnarkose ausgeführt wurde, wich von dieser Regel ab und ließ denselben Blutdruckanstieg erkennen wie die in Lumbalanästhesie operierten Patienten. Bei allen diesen Fällen war bei gleichzeitiger Senkung der Pulszahl ein Vollerwerden des Pulses festzustellen. Die Erregung des Atemzentrums machte sich durch Vertiefung und Beschleunigung der Atemzüge bemerkbar.

3. Bei 2 in Lokalanästhesie operierten Personen, bei denen keine Indikation zur Unterstützung des peripheren Gefäßsystems bestand, rief die Applikation des Mittels ebenfalls wie in den obengenannten Fällen eine gleiche Beeinflussung von Blutdruck, Puls und Atmung hervor. Allerdings traten in einem Fall Extrasystolen und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend auf.

4. Nach meinen Untersuchungen setzt die Wirkung des Oxenin 4 : 1 = Icoral bei subcutaner und intramuskulärer Verabreichung nach 2—5 Minuten, bei intravenöser sofort ein. Die Wirkungsdauer erstreckt sich bei Injektion von 1—2 ccm über 1—2 Stunden.

5. Die ungünstige Wirkungsweise des Oxenin 5 : 1 konnte ich bei 4 Patienten wahrnehmen, die entweder in Narkose oder in Lumbal- oder Lokalanästhesie operiert worden waren. Es zeigten sich nämlich bei dieser Zusammensetzung Nebenerscheinungen in Form von Extrasystolen, beträchtlichem Sinken der Pulszahl, Schwindel, Blutandrang zum Kopf, Ängstlichwerden und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend.

Auf Grund unserer Untersuchungsresultate sind wir der Ansicht, daß von dem Oxenin 4 : 1 = Icoral nur dann der gewünschte Erfolg zu erwarten ist, wenn auftretende Atemstörungen und periphere Gefäßschwäche bzw. Kollaps im Verlauf oder im Anschluß an chirurgische Eingriffe die Anwendung des Mittels erforderlich machen. Ausdrücklich sei aber wie auch von anderer Seite hervorgehoben wurde, betont, daß Icoral kein Unterstützungsmittel eines insuffizienten Herzmuskels, sondern lediglich ein peripheres Gefäß- und Atemzentrum-Analeptikum darstellt.

Herrn Professor Dr. Bernhard für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit zu danken, ist mir eine angenehme Pflicht.

Literatur.

Weese: Klinische Wochenschrift 1933, Nr. 21, S. 815.

Schoen u. Lemmel: Klinische Wochenschrift 1933, Nr. 21, S. 816.

Schuntermann: Klinische Wochenschrift 1933, Nr. 24, S. 946.

Killian: Klinische Wochenschrift 1933, Nr. 35, S. 1368.

Frank: Deutsche medizinische Wochenschrift 1933, Nr. 20, S. 764.

Bremer: Zentralblatt für Chirurgie 1933, Nr. 24, S. 1394.

Ercklentz: Münchener medizinische Wochenschrift 1933, N. 21, S. 814.

Regenbogen: Medizinische Klinik 1933, Nr. 36.

Gissel: Fortschritte der Therapie 1933, Nr. 6.

Franke, G.: Therapie der Gegenwart 1933, Nr. 10.

Eckstein: Kinderheilkunde 1933, Bd. 54.

Leiter: Die medizinische Welt, 1934 Nr. 1, S. 17.

Frank, Deutsche medizinische Wochenschrift 1934, Nr. 13, S. 464.

v. Domarus: Die medizinische Welt, 1934, Nr. 21, S. 717.

Kleesattel: Zeitschrift f. Tuberkulose 1934, Nr. 71, S. 248.

Mühlbächer: Münchener medizinische Wochenschrift 1935, Nr. 41, S. 1655.

Lebenslauf.

Ich, Alfred Paffenhöfer, wurde am 31. Oktober 1908 zu Calsbach, Oberbergischer Kreis, Reg.-Bez. Köln, als Sohn des Landwirts Gustav Paffenhöfer geboren. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule zu Rodt und dann bis zum vollendeten 19. Lebensjahre die Oberrealschule in Gummersbach. Nach Ablegung der Reifeprüfung am 1. März 1928 wandte ich mich dem medizinischen Studium an der Universität Gießen zu, wo ich am 27. Februar 1931 mein Physikum bestand. Sodann studierte ich in Bonn, Wien, Innsbruck und Gießen und bestand daselbst am 19. Dezember 1933 mein medizinisches Staatsexamen mit dem Prädikat: gut. Mein praktisches Jahr verbrachte ich am Städt. Krankenhaus Wetzlar, wo ich zur Zeit als Assistenzarzt tätig bin.